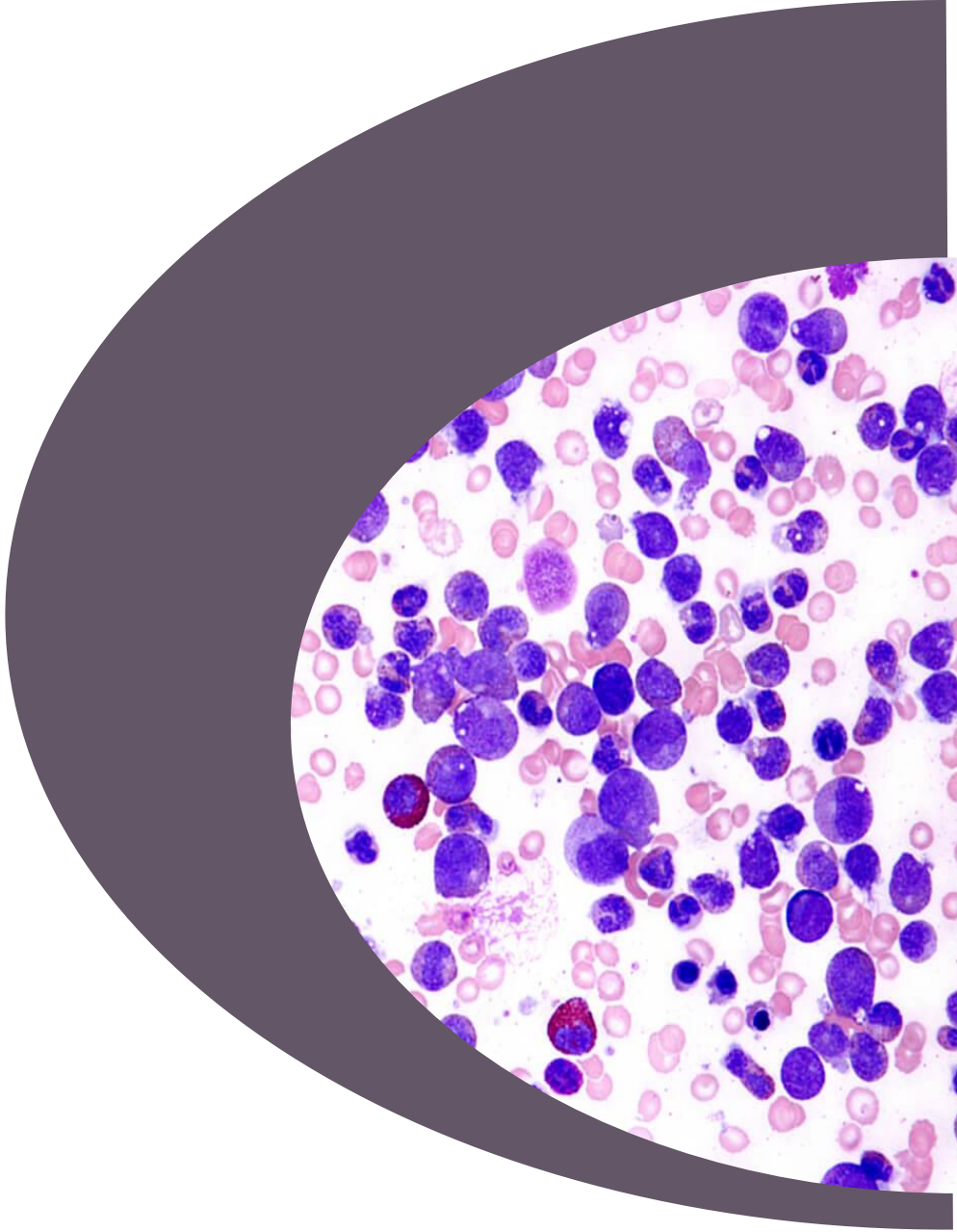




Χρόνια Μυελογενής λευχαιμία

Απαρτιωμένη διδασκαλία
αιμοποιητικού συστήματος
2025



Rudolf Virchow



Η ιστορία ενός νοσήματος

- Το 1845, ο παθολογοανατόμος John Hughes Bennett περιέγραψε μια *“Case of Hypertrophy of the Spleen and Liver in which Death Took Place from Suppuration of the Blood”*. Ο ασθενής παρουσίαζε μια **μάζα** στην **αριστερή πλευρά** της κοιλιάς του επί 8 μήνες πριν το θάνατό του και η νεκροψία ανέδειξε μαζική διόγκωση ήπατος, σπληνός και λεμφαδένων ενώ η **εξέταση του αίματός του** αποκάλυψε την ύπαρξη:

«πραγματικού πύου, που είναι σχηματισμένο σε όλο το αγγειακό σύστημα, ανεξάρτητα από οποιαδήποτε τοπική πυώδη συλλογή από την οποία μπορεί να προερχόταν».

- Έξι εβδομάδες αργότερα ο **Rudolph Virchow** περιέγραψε τη νόσο μιας ασθενούς που κατέληξε με έναν **τεράστιο σπλήνα**, 6 μήνες μετά την πρώτη της επίσκεψη στο γιατρό της. Στο αίμα της η αναλογία των *«αχρωμάτιστων προς τα χρωματισμένα σωματίδια ήταν ανεστραμμένη»*.
- Ενώ ο Bennet νόμισε ότι ο ασθενής του είχε λοίμωξη, ο **Virchow υποπτεύθηκε** ότι η ασθενής του έπασχε από *«νεοπλασματική νόσο»* που γρήγορα ονόμασε *weisses Blut = λευκό αίμα*



William Dameshek

Ο Ernst Neumann ήταν ο πρώτος που αναγνώρισε τον **κεντρικό ρόλο του μυελού των οστών στη λευχαιμία (1870)** και αναγνώρισε δύο τύπους διήθησης του μυελού των οστών από τη λευχαιμία

- 1. την **‘πυώδη υπερπλασία’** που χαρακτηριζόταν από υπερκοκκιωμένα κύτταρα και*
- 2. τη **‘λεμφική υπερπλασία’** όπου τα κύτταρα είχαν ομοιογενή πυρήνα και σχεδόν καθόλου πρωτόπλασμα (Neumann, 1878).*

Στα χρόνια που ακολούθησαν, έγινε περιγραφή και άλλων νοσημάτων με **υπερπλασία της μυελικής σειράς** (ερυθροκυττάρωση, μυελοϊνωση, θρομβοκυττάρωση) και η πρώτη προσπάθεια ταξινόμησης έγινε από τον **Dameshek (1951)** περιγράφει την ιδέα των **χρόνιων μυελοϋπερπλαστικών συνδρόμων (XMN)**.

Χρόνια μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα

Ορισμός –Ταξινόμηση

Τα μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα είναι μια ετερογενής ομάδα νοσημάτων που χαρακτηρίζονται από την **υπερπαραγωγή κυττάρων του αίματος** από τα προγονικά πρόδρομα κύτταρα.

Ο Dr. William Dameshek 1951 , ταξινόμησε τις:

- αληθή πολυκυτταραιμία (ΑΠ)
- ιδιοπαθή θρομβοκυτταραιμία (ΙΘ)
- ιδιοπαθή μυελοϊνωση (ΙΜ)
- χρόνια μυελογενή λευχαιμία (ΧΜΛ)

ως χρόνια μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα λόγω της κλινικο-παθολογοανατομικής ομοιότητας μεταξύ τους.

REVIEW ARTICLE OPEN
The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms
Joseph D. Khoury¹, Eric Solary², Oussama Abba³, Yasmine Akkari⁴, Rita Alaggio⁵, Jane F. Apperley⁶, Rafael Bejar⁷, Emilio Berti⁸, Lambert Busque⁹, John K. C. Chan¹⁰, Weina Chen¹¹, Xueyan Chen¹², Wee-Joo Chng¹³, John K. Choi¹⁴, Isabel Colmenero¹⁵, Sarah E. Coupland¹⁶, Nicholas C. P. Cross¹⁷, Daphne De Jong¹⁸, M. Tarik Elghetany¹⁹, Emiko Takahashi²⁰, Jean-François Emile²¹, Judith Ferry²², Linda Fogelstrand²³, Michaela Fontenay²⁴, Ulrich Germing²⁵, Sumit Gupta²⁶, Torsten Haferlach²⁷, Claire Harrison²⁸, Jennelle C. Hodge²⁹, Shimin Hu³⁰, Joop H. Jansen³¹, Rashmi Kanagal-Shamanna³², Hagop M. Kantarjian³³, Christian P. Kratz³⁴, Xiao-Qin Li³⁵, Megan S. Lim³⁶, Keith Loeb³⁷, Sanam Loghavi³⁸, Andrea Marcogliese³⁹, Saleh Meshkini⁴⁰, Philip Michaeli⁴¹, Nikkeli N. Nareschi⁴², Yousuf Nankhum⁴³, Rosa Nejaal⁴⁴, German Ott⁴⁵, Eric Padron⁴⁶, Keyur P. Patel⁴⁷, Nikhil Patkar⁴⁸, Jennifer Picanic⁴⁹, Uwe Platzbecker⁵⁰, Irene Roberts⁵¹, Anna Schuh⁵², William Sewell⁵³, Reiner Siebert⁵⁴, Prashant Tembhare⁵⁵, Jeffrey Tyner⁵⁶, Srdan Verstovsek⁵⁷, Wei Wang⁵⁸, Brent Wood⁵⁹, Wenbin Xiao⁶⁰, Cecilia Young⁶¹ and Andreas Hochhaus⁶²
© The Author(s) 2022

Table 1. Myeloproliferative neoplasms.

Chronic myeloid leukaemia	WHO 2022
Polycythaemia vera	
Essential thrombocythaemia	
Primary myelofibrosis	
Chronic neutrophilic leukaemia	
Chronic eosinophilic leukaemia	
Juvenile myelomonocytic leukaemia	
Myeloproliferative neoplasm, not otherwise specified	

BCR-ABL: Κατανόηση της παθογένειας της νόσου



Peter Nowell &
David Hungerford

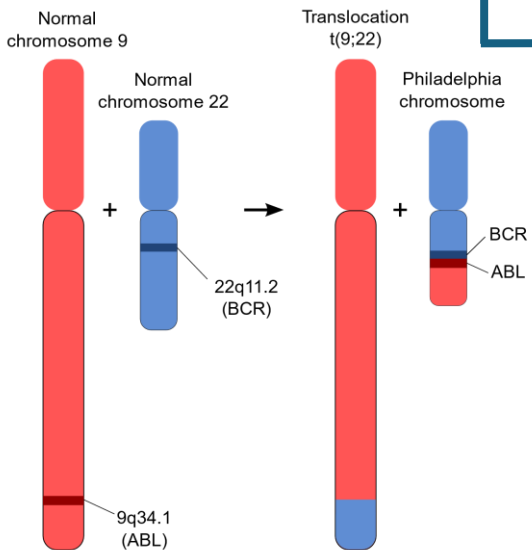
1960:
χρωμόσωμα
Philadelphia

1982:
χαρτογράφηση
v-abl (ABL)

1985:
Η πρωτεΐνη ABL
στην ΧΜΛ έχει
αυξημένη
δραστηριότητα
τυροσινικής
κινάσης

1989:
Το χιμαιρικό
γονίδιο BCR –ABL
προκαλεί
λέμφωμα και
οξεία λευχαιμία
σε ποντίκια

BCR-ABL :
προκαλεί
την
εμφάνιση
ΧΜΛ



1972:
διαμετάθεση
t(9;22)(q34;q11)



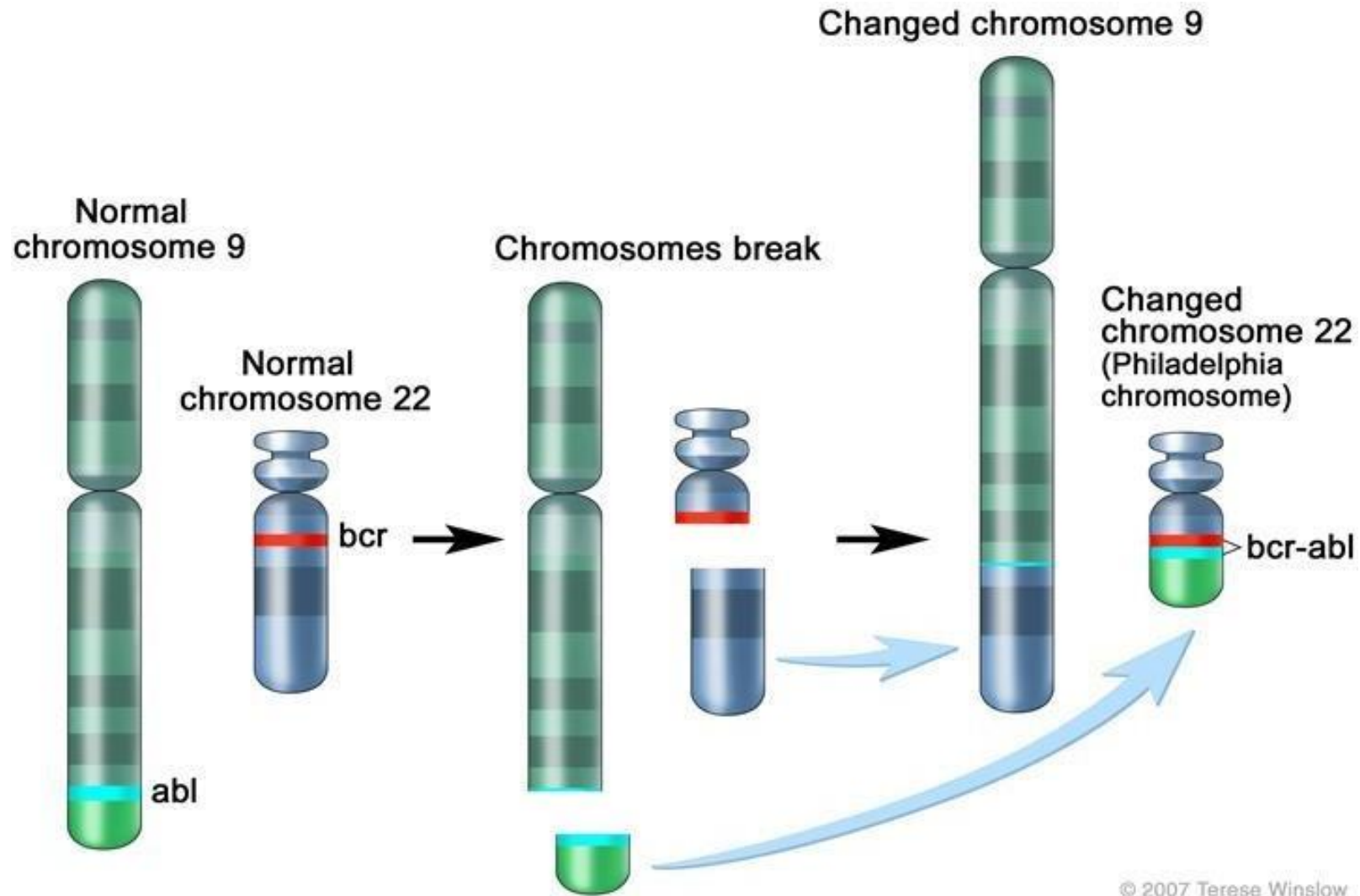
Janet Rowley

1984: “breakpoint
cluster region”
(BCR) –
το σημείο
θραύσης του
χρωμοσώματος
22

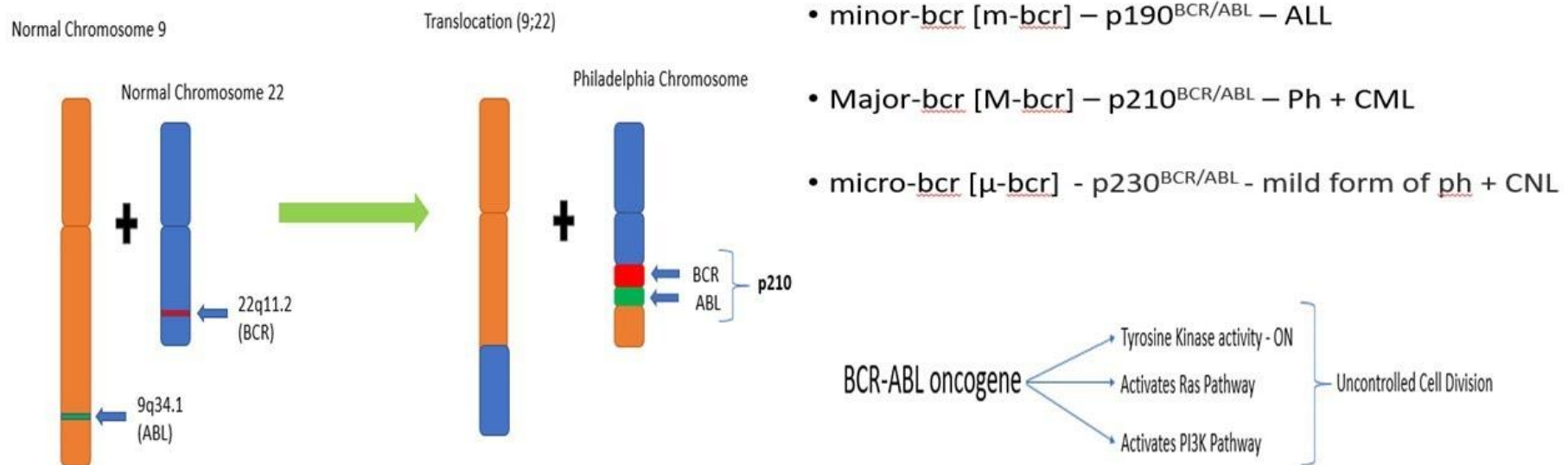
1987:
Το μετάγραφο
BCR –ABL p210
έχει ογκογόνο
δράση σε ΜτΟ
ποντικών και σε
κυτταρικές
σειρές

1990:
Επιμόλυνση
αιμοποιητικών stem cells
ποντικών με το γονίδιο
BCR –ABL προκαλεί νόσο
προσομοιάζουσα με ΧΜΛ

Η αντιμετάθεση t(9;22)(q34;q11) στην ΧΜΛ

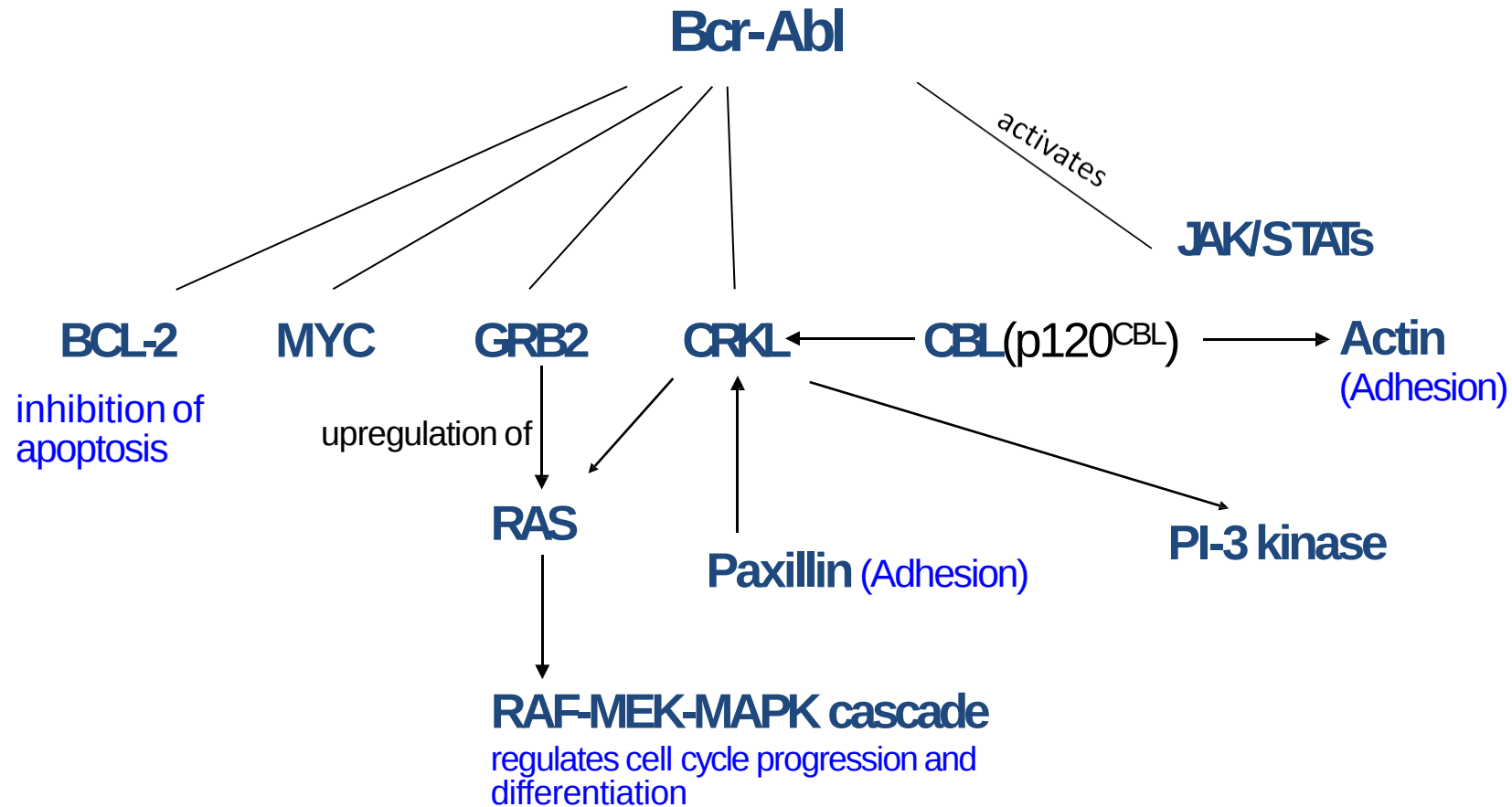


Bcr-abl μετάγραφα



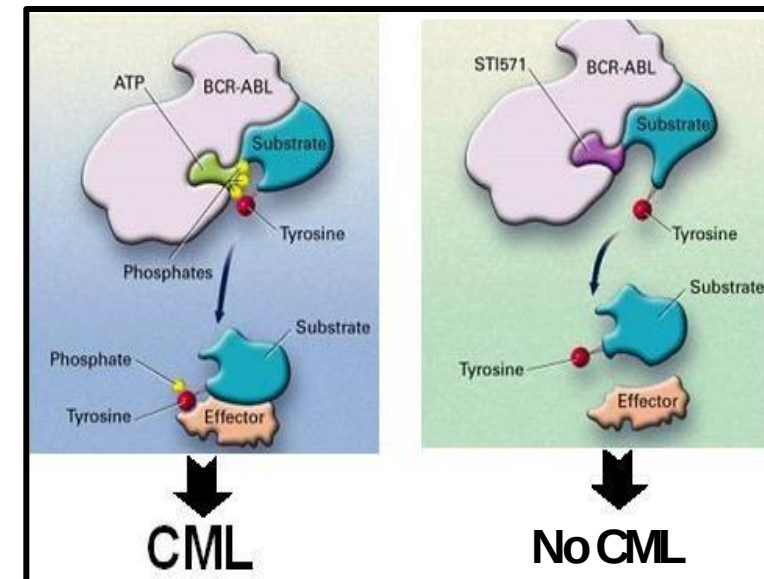
Philadelphia Chromosome (ph)
BCR-ABL

Bcr-Abl Signal Transduction Pathways



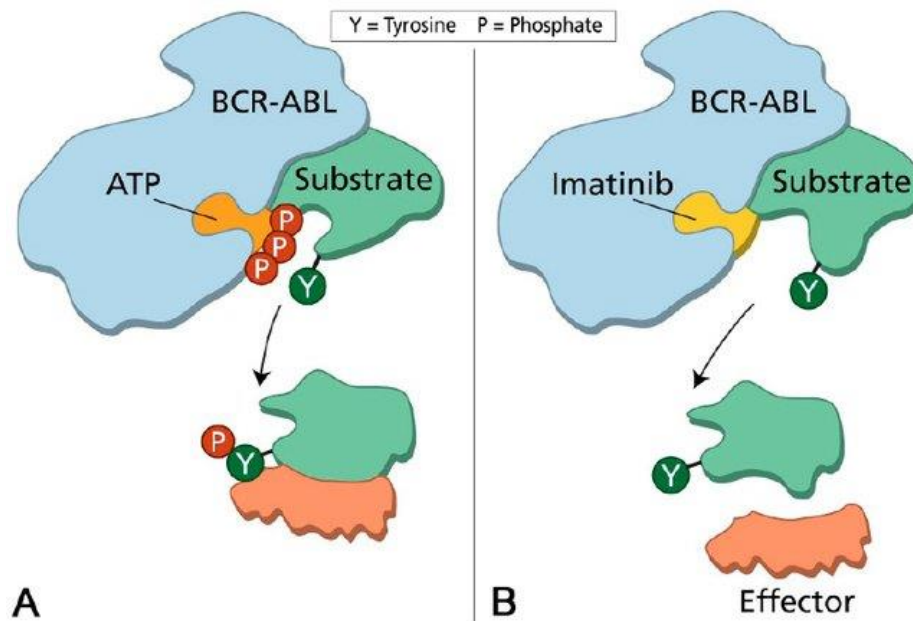
ΧΡΟΝΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

Η εξέλιξη της Μοριακής Βιολογίας επέτρεψε την εξεύρεση της **πρώτης στοχευμένης θεραπείας** που άλλαξε ριζικά τη φυσική εξέλιξη της νόσου και έθεσε τις προϋποθέσεις για την **εύρεση νέων φαρμάκων** που αποβλέπουν όχι πλέον στη **μακρά ύφεση αλλά την ίαση** του κακοήθους αυτού αιματολογικού νοσήματος.

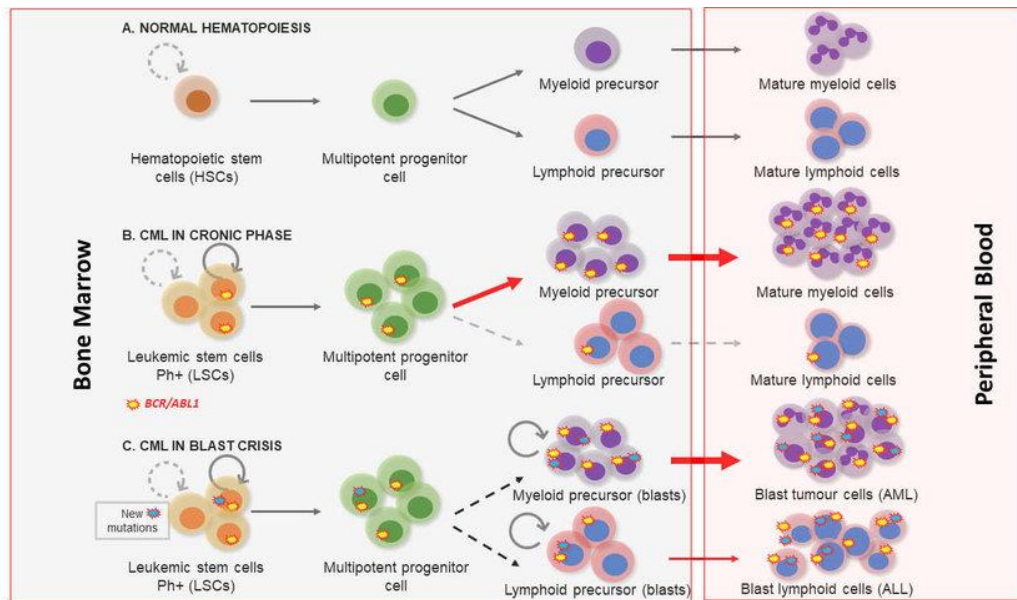


1^η γενιάς αναστολέας της bcr-abl κινάσης

- Imatinib (GLIVEC)



Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία



Vuelta, Elena & García-Tuñón, Ignacio & Hernández-Carabias, Patricia & Mendez, Lucia & Sanchez-Martin, Manuel. (2021). Future Approaches for Treating Chronic Myeloid Leukemia: CRISPR Therapy. *Biology*. 10. 118. 10.3390/biology10020118.

- Μυελοϋπερπλαστικό νεόπλασμα -15% όλων των λευχαιμιών
- 1-2 νέες περιπτώσεις/ 100.000 πληθυσμού ετησίως
- Μέση ηλικία εκδήλωσης 45-55 έτη, ♂/♀ : 1.3-1,5/1
- Η **επίπτωση αυξάνει με την ηλικία (12-30% >60 ετ.)**
- Προκαλείται από συγκεκριμένη και αποσαφηνισμένη βλάβη στο **αρχέγονο πολυδύναμο αιμοποιητικό κύτταρο**
- Η αντιστάθιση t(9;22) δημιουργεί το **Ph χρωμόσωμα** και το *bcr/abl* υβριδικό γονίδιο => τυροσινική κινάση
- Στην φυσική πορεία της νόσου διακρίνονται 3 φάσεις:
 - Χρόνια φάση (CML-CP)
 - { Επιταχυνόμενη (CML-AP)
 - Βλαστική κρίση (CML-BP) } **Advanced phase CML**

Χρόνια φάση

30% ασθενών

- Ασυμπτωματική/ λίγα συμπτώματα υπερμεταβολισμού
- **Λευκοκυττάρωση** (15-300.000) στο περιφερικό αίμα
- Ουδετεροφιλία με παρουσία άωρων μορφών της μυελικής σειράς
- $\pm$ Απόλυτη βασεοφιλία
- **Θρομβοκυττάρωση** στο 40-60%
- Βλαστικά κύτταρα < 5% των λευκών
- **Υπερκυτταρικός μυελός** (βλαστικά κύτταρα < 5%, υπερπλασία όλων των σειρών)
- Ήπια ή καθόλου αναιμία
- **Σπληνομεγαλία**
- **Χρωμόσωμα Ph(+): 95%**
- **Bcr/abl (+): 100% (εξ ορισμού)**

↑↑ vitB12

Σταδιακή εμφάνιση

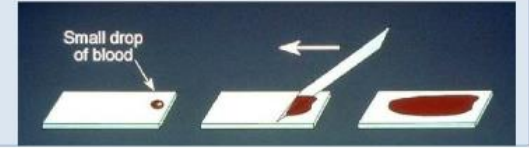
συμπτωμάτων:

Εύκολη κόπωση, κακουχία, ανορεξία, αίσθημα κοιλιακής συμφόρησης, απώλεια βάρους, εφιδρώσεις

Σπανιότερα:

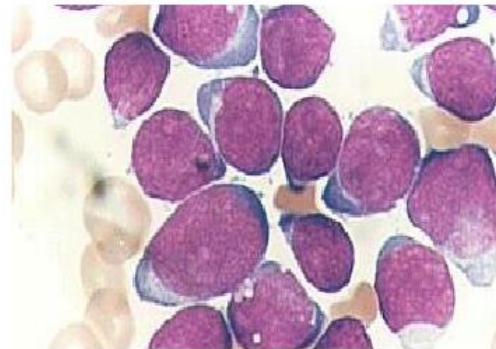
Δυσανεξία στην ζέστη, ουρική αρθρίτιδα, συμπτώματα λευκόστασης (εμβοές ωτών, stupor), συμπτώματα εμφράκτου σπληνός (άλγος ΑΡ άνω τεταρτημορίου κοιλίας και ΑΡ ώμου), κνίδωση (από απελευθέρωση ισταμίνης).

Διαφοροδιάγνωση λευκοκυττάρωσης



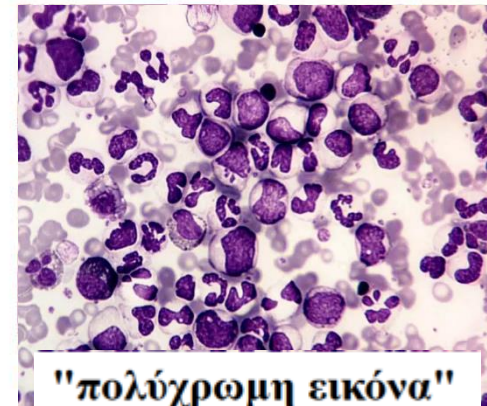
Μορφολογική
εκτίμηση
επιχρίσματος

οξεία λευχαιμία



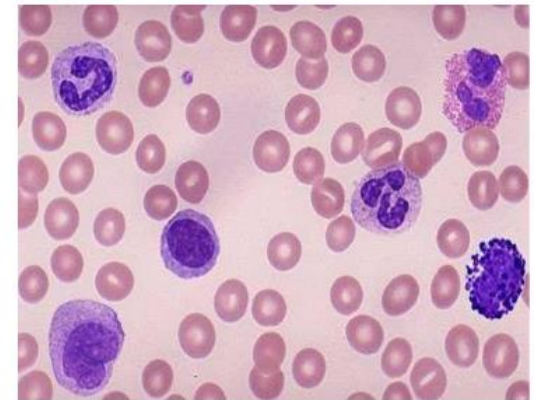
"Μονότονη εικόνα"

χρόνια μυελογενής λευχαιμία

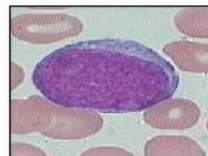
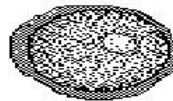


"πολύχρωμη εικόνα"

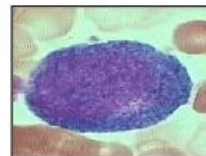
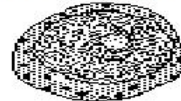
φυσιολογικό ή λοίμωξη



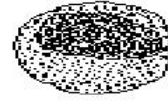
μυελοβλάστη



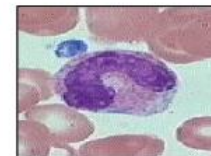
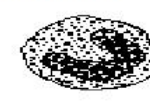
προμυελοκύτταρο



μυελοκύτταρο μεταμυελοκύτταρο



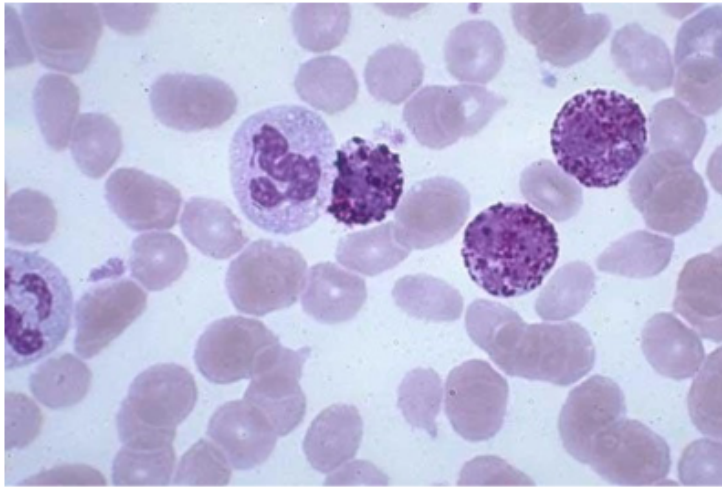
ραβδοπύρηνιο



πολυμορφοπύρηνιο



Επιταχυνόμενη φάση



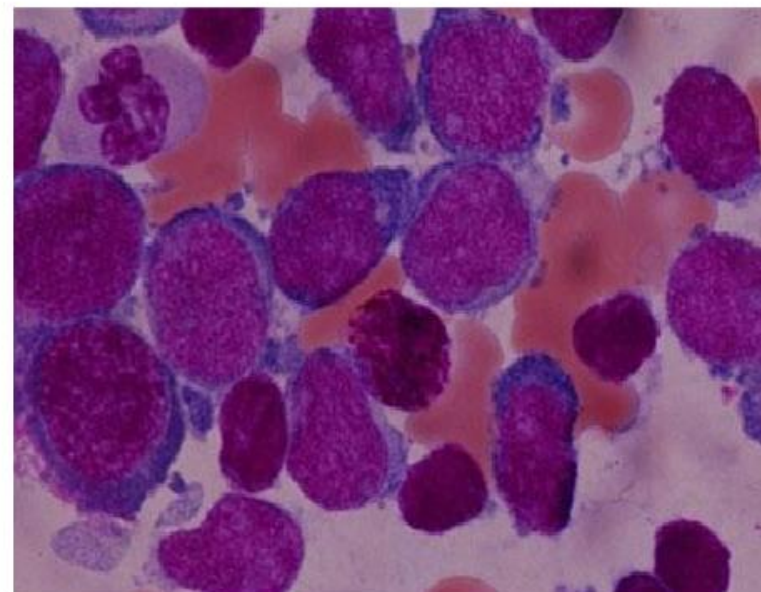
- **Βλάστες 10-19%** (στο αίμα ή στο μυελό) *
- παρουσία **$\geq 20\%$ βασεόφιλων στο αίμα**
- εμμένουσα **λευκοκυττάρωση** ή αύξηση λευκοκυττάρων $> 10 \times 10^9/L$
- **αυξανόμενη σπληνομεγαλία** παρά τη θεραπεία,
- **εμμένουσα θρομβοκυττάρωση** $> 1000 \times 10^9/L$ που δεν ελέγχεται από τη θεραπεία,
- **Εμμένουσα θρομβοπενία** $< 100 \times 10^9/L$
- ανεξάρτητη από τη θεραπεία, κυτταρογενετική εξέλιξη, **μεταλλάξεις του bcr/abl** και **επιπρόσθετες καρυοτυπικές ανωμαλίες**
- **Κλινική εικόνα**
 - Πυρετός
 - Εφιδρώσεις
 - Απώλεια βάρους
 - Ανθεκτική σπληνομεγαλία
 - Οστικά άλγη

*αμφιλεγόμενος ορισμός, προτείνονται διαφορετικά όρια από διαφορετικούς οργανισμούς

Βλαιοτική κρίση

**WHO
2022**

- Γενικά συμπτώματα (πυρετός, εφιδρώσεις, απώλεια βάρους, οστικά άλγη)
- Λεμφαδενοπάθεια
- Εξωμυελική επέκταση της νόσου (χλωρώματα)
- Βλάστες $\geq 20\%$ στο αίμα ή στον μυελό
- Αθροίσεις βλαστών στον μυελό



DEFINITIONS OF ADVANCED PHASE CML^a

Clinical trials in the TKI era have mostly utilized the modified MD Anderson Cancer Center (MDACC) criteria^{1,2} or the International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) criteria.³ The use of the International Consensus Classification (ICC)⁴ or the World Health Organization (WHO) criteria⁵ for the diagnosis of AP-CML and BP-CML is not recommended.

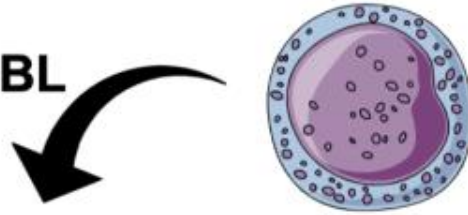
AP-CML ^b	BP-CML
Modified MDACC Criteria^{1,2} • Peripheral blood myeloblasts $\geq 15\%$ and $< 30\%$ • Peripheral blood myeloblasts and promyelocytes combined $\geq 30\%$ • Peripheral blood basophils $\geq 20\%$ • Platelet count $\leq 100 \times 10^9/L$ unrelated to therapy • Additional clonal cytogenetic abnormalities in Ph+ cells^c	IBMTR criteria³ • $\geq 30\%$ blasts in the blood, marrow, or both • Extramedullary infiltrates of leukemic cells



National
Comprehensive
Cancer
Network®

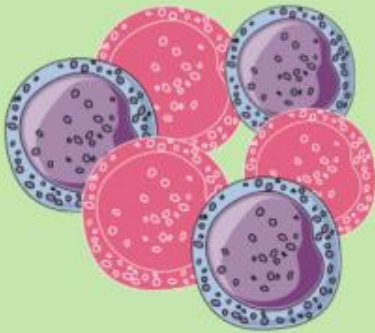
Disease Progression of CML

BCR-ABL



Median duration without Treatment*
Blasts**
Symptoms***

CHRONIC PHASE



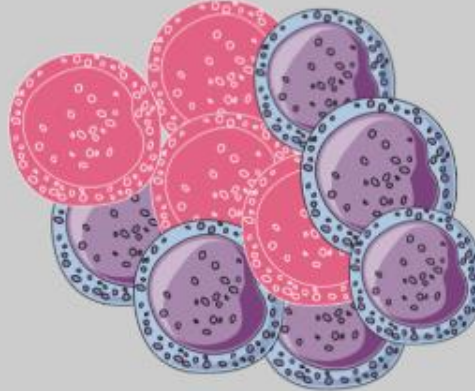
Myeloid compartment
expansion

five to six years*

10-15%**

Asymptomatic***

ACCELERATED PHASE



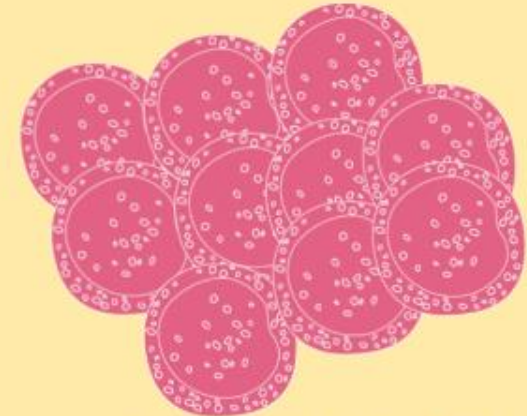
New cytogenic abnormalities

six to nine months*

16-30%**

**Fatigue, Tiredness,
Splenomegaly*****

BLAST CRISIS

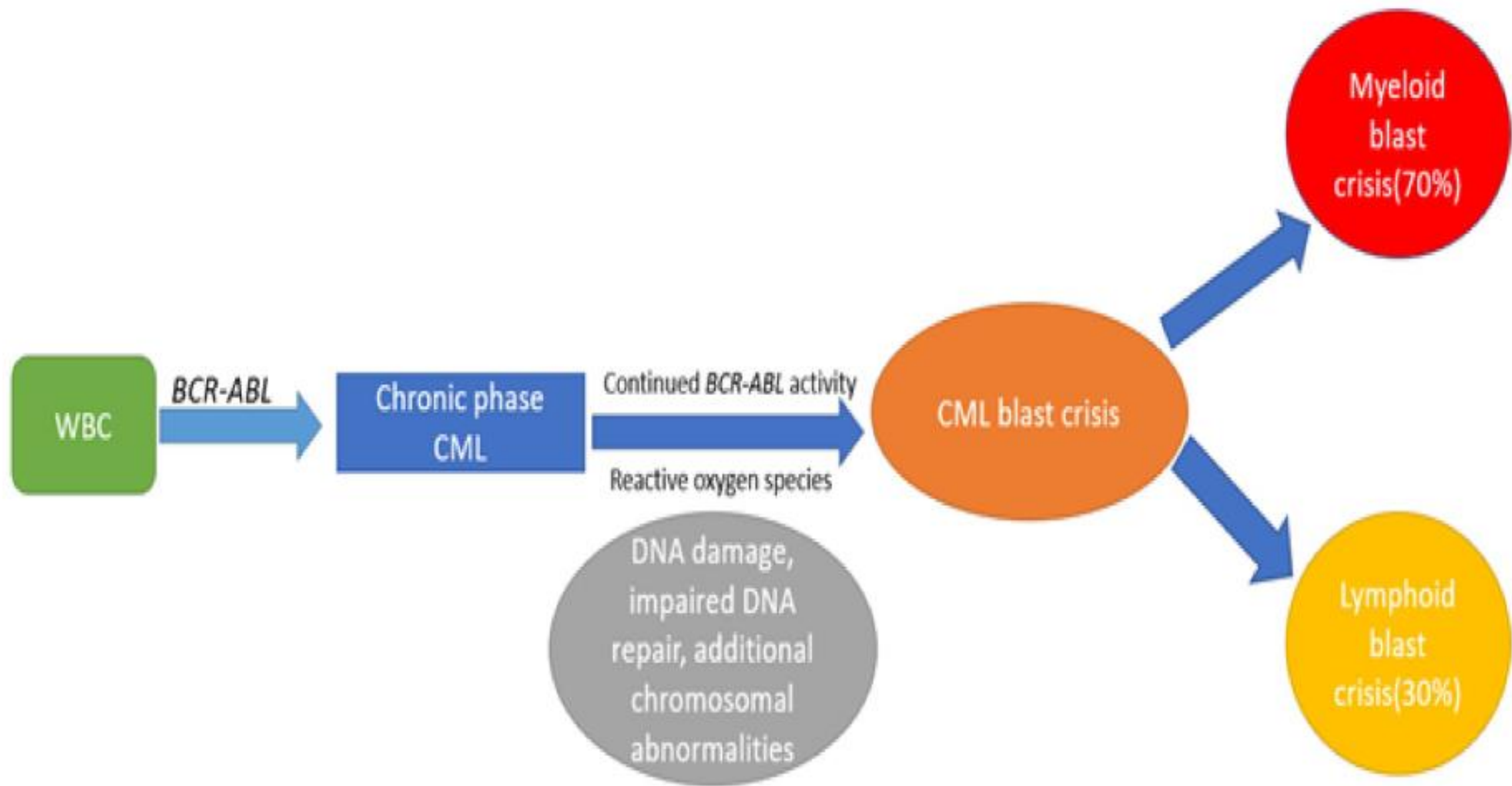


Increased genomic instability

three to six months*

> 30%**

**Increases blasts cells in
marrow and blood;
Extramedullary Disease*****



bcr-abl mutations

A.

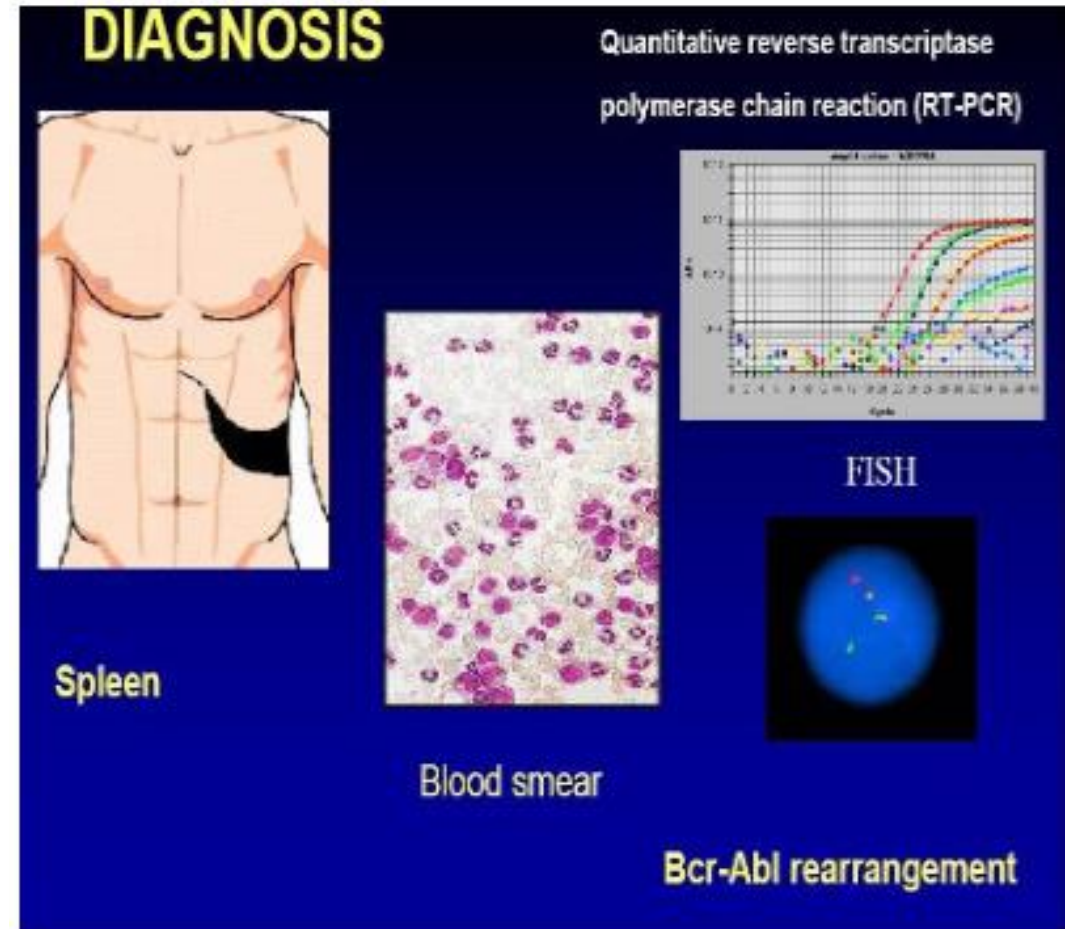
	P-loop	C-helix	SH3 Contact
-c-ABL	MKHKLG	GGGQYGEVYEGVWKKYSLT	VAVKTLKEDTMEVEEFLKEAAVMKEIKHPNLVQLLGVCTREPPFYIITEFMTY
-Add g- at 1116 (No.1)	MKHKLG	GGG PVRGGV RGRVEEIQPDGGREDLEGGHHGGGRVLERSCSHERDQTP*	
-Del g- at 1116 (No.3)	MKHKLG	GA STRCTR ACGRNTA *	
-Add ggca-1270 (No.1)	MKHKLG	GGGQYGEVYEGVWKKYSLT	VAVKTLKEDTMEVEEFLKEAAVMKEIKHPNLVQLL RGLHPGAPVLYHH *
-(K247/stop, No.1)	MKHK		
-(E281/stop, No.2)	MKHKLG	GGGQYGEVYEGVWKKYSLT	VAVKTLKEDTMEVE*

B.

	P-loop	C-helix	SH3 contact	IM binding site	SH2 contact	A-loop
Known mutations →	G250R S265C/G L266P V268A/M	D276G T277A E281G/stop E282G L284S/V V289A	K294E Q300R L301P V304A	T315A/I E316G	N331S V338E M343V E352K Y353H	F359L/S I360T F382S M388T/V T389A
New mutations →	K245E/M/R K247E/R/stop G254E/R V256A/M	K285R E286G/K K291R	I293T H295R P296S/T V299A/M R307Q/W	I313T I314T M318V	Q333L E334G A337S Y342H I347V A350V	D391G T392A Y393C K400E/R K404T

Διαγνωστική προσέγγιση του ασθενούς

- Ιστορικό, φυσική εξέταση
- Εκτίμηση **μεγέθους σπληνός** (με υπερήχους)
- **Μορφολογία περιφερικού αίματος**
- Αναρρόφηση μυελού και οστεομυελική βιοψία
- **Κυταρογενετική ανάλυση** (κλασσική και FISH)
- **Μοριακή ανάλυση ολικού RNA κυττάρων** (PCR για bcr-abl)



Διάγνωση ΧΜΛ: κυτταρογενετική-μοριακή

Κλασική κυτταρογενετική:

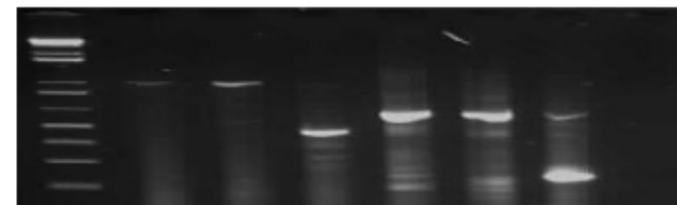
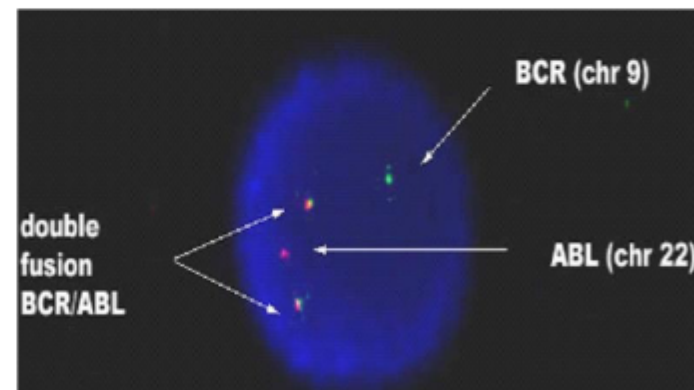
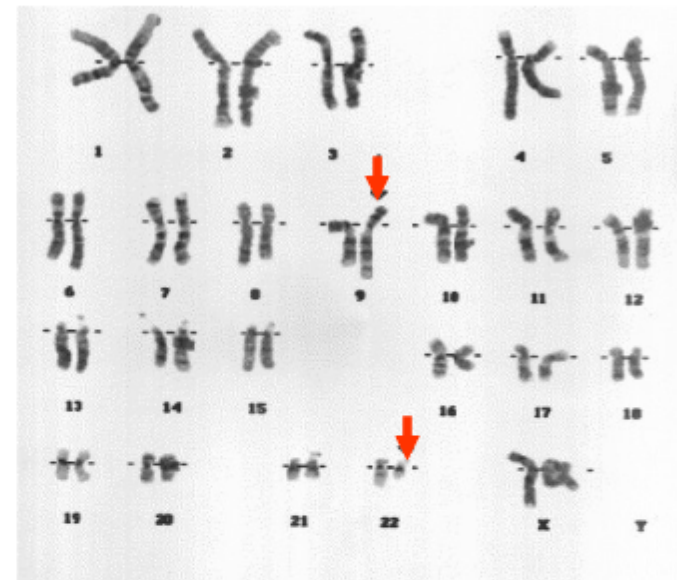
- : χρονοβόρα, ευαισθησία 5 %, μόνο σε μεταφάσεις
- (→ προηγείται κυτταροκαλλιέργεια η οποία δεν είναι πάντα δυνατή)
- +: ελέγχει ταυτόχρονα την ύπαρξη πολλών ανωμαλιών

FISH (φθορίζων υβριδισμός)

- +: γρήγορη, ευαισθησία 1%, δεν χρειάζεται διαίρεση του κυττάρου
- : ελέγχει την ύπαρξη μόνο μιας ανωμαλίας

PCR (μοριακός έλεγχος)

- +: γρήγορη, υψηλή ευαισθησία, δεν χρειάζεται διαίρεση του κυττάρου
- : ελέγχει την ύπαρξη μόνο μιας ανωμαλίας

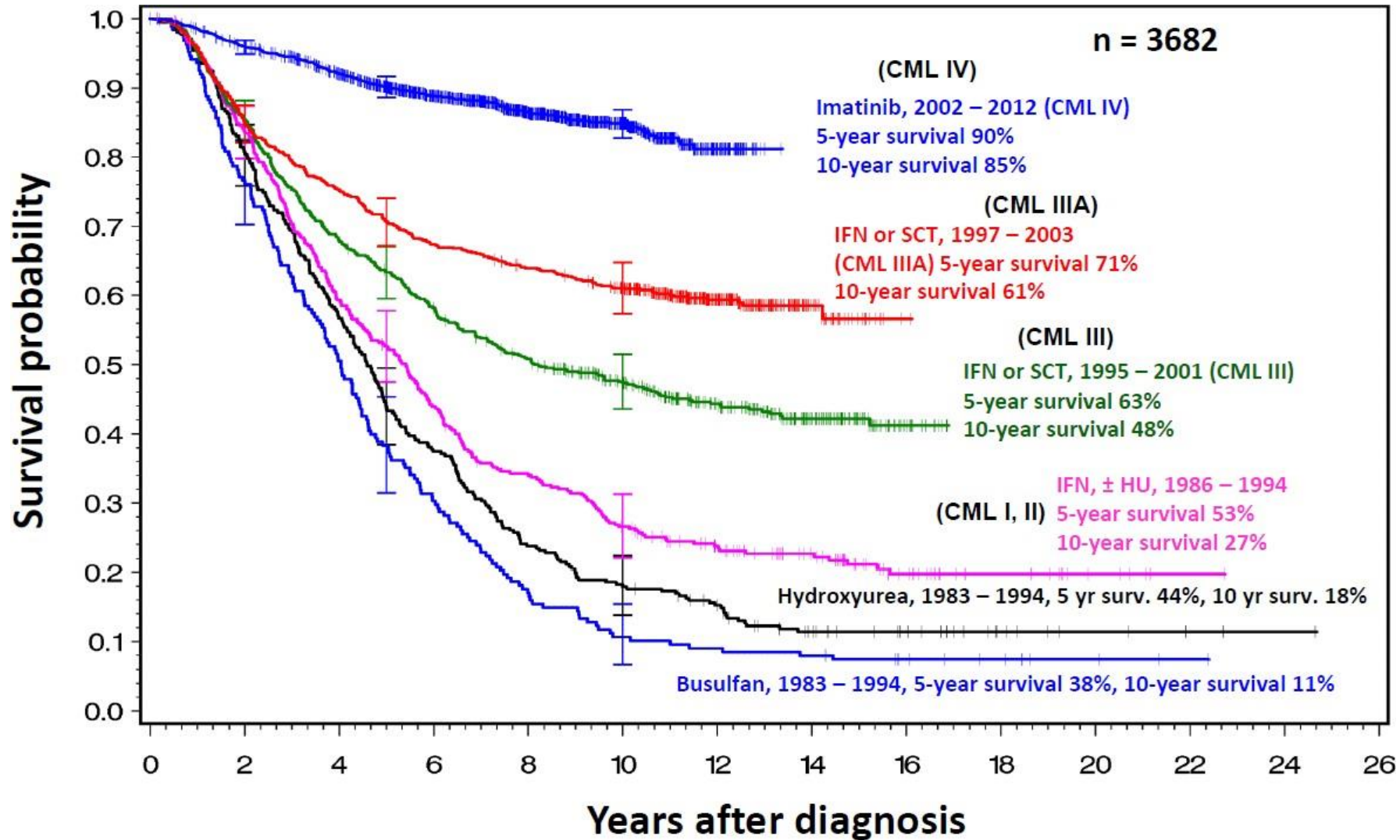


Θεραπεία της ΧΜΛ/ Ιστορικά στοιχεία

ΥΦΕΣΗ

Θεραπεία	Αιματ.	Κυτταρογ.	Μοριακή	Ίαση
1930 - ακτινοβολία σπληνός	+/-			
1953 - βουσουλφάνη, υδροξυουρία	70%	οχι	οχι	οχι
1983 - Ιντερφερόνη	70%	10%	<5%	<5%
1985 - Μεγαθεραπεία & ASCT	99%	75%	<30%	<10%
1990 – Αλλο-SCT θνησιμ:	20-55%	50-72%		
1998 - Μοριακές θεραπείες	96%	82%	54%	????

Βελτίωση επιβίωσης με τα νέα φάρμακα



ΝΕΟΤΕΡΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΥΡΟΣΙΝΙΚΗΣ ΚΙΝΑΣΗΣ (TKI-Tyrosine Kinase Inhibitor)

DASATINIB **(SPRYCEL)**

NILOTINIB **(TASIGNA)**

BOSUTINIB **(BOSULIF)**

TKI 2^{ης} γενιάς

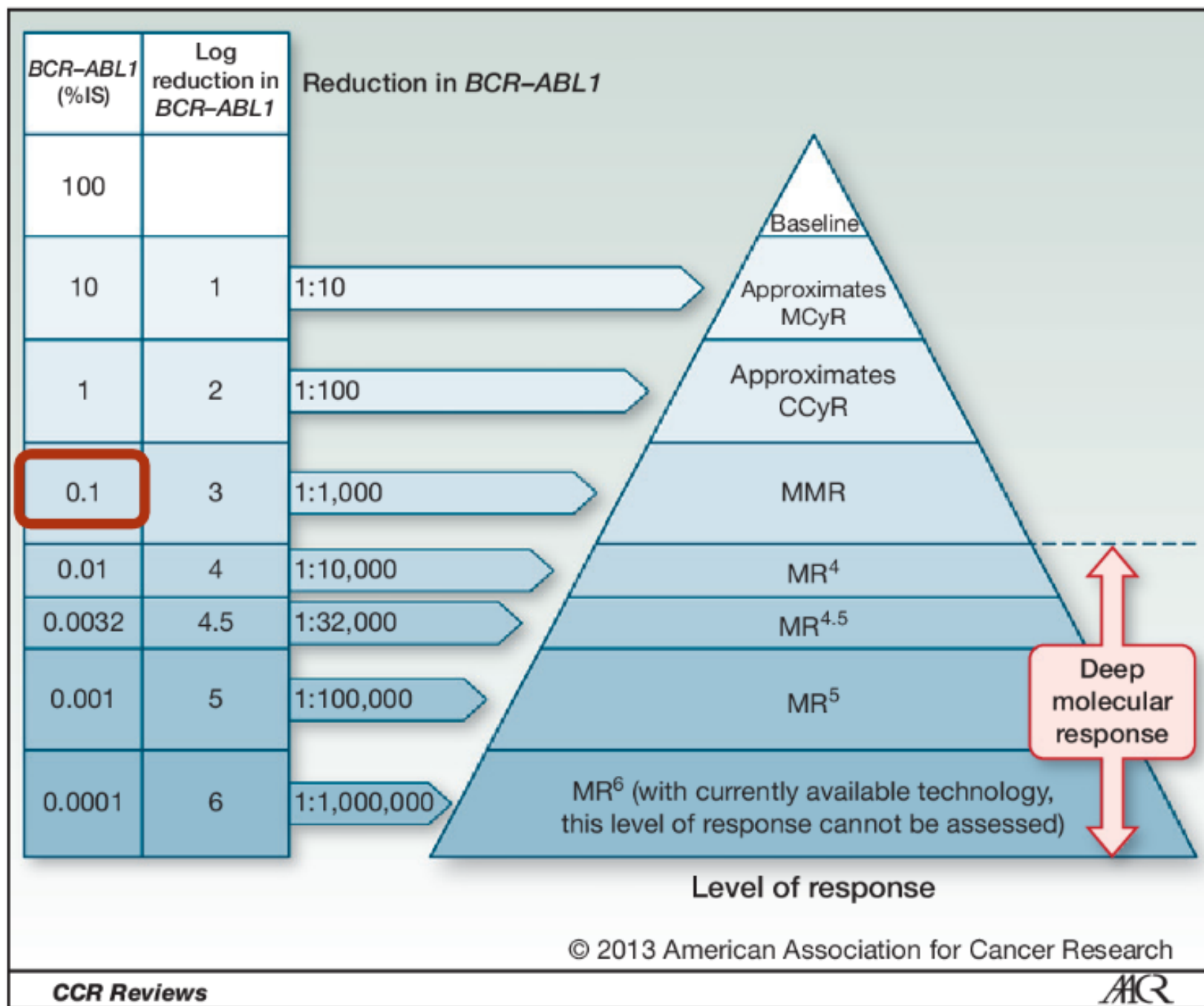
PONATINIB **(ICLUSIG)**

TKI 3^{ης} γενιάς

Response	Definitions, methods	
Hematologic	Complete blood count	
Complete hematologic response	Leucocytes $<10 \times 10^9/L$ Basophils $<5\%$ No myelocytes, promyelocytes, blasts Platelets $<450 \times 10^9/L$ Spleen not palpable	
Cytogenetic	Standard cytogenetic examination	
	Fluorescence <i>in situ</i> hybridization (FISH)—defined only for CCyR	
Complete cytogenetic response (CCyR)	No Ph chromosome revealed (Ph ⁺ 0%) in ≥ 20 evaluable metaphases or $\leq 1/200$ nuclei with fusion signal by FISH	
Partial cytogenetic response	Ph chromosome in 1–35% of metaphases (Ph ⁺ 1–35%)	
Minor cytogenetic response	Ph chromosome in 36–65% of metaphases (Ph ⁺ 36–65%)	
Minimal cytogenetic response	Ph chromosome in 66–95% of metaphases (Ph ⁺ 66–95%)	
Molecular	Quantitative RQ PCR (real-time PCR): <i>BCR-ABL/ABL</i> % international scale (IS)	
Molecular response MR2	<i>BCR-ABL</i> $\leq 1\%$ IS—equivalent to CCyR	
Major molecular response (MMR or MR3)	<i>BCR-ABL</i> $\leq 0.1\%$ IS	
Deep molecular response	MR 4.0	<i>BCR-ABL</i> ≤ 0.01 and $>0.0032\%$ IS or undetectable with <i>ABL</i> copy number $\geq 10,000$
	MR 4.5	<i>BCR-ABL</i> $\leq 0.0032\%$ and $>0.001\%$ IS or undetectable with <i>ABL</i> copy number $\geq 32,000$
	MR 5.0	<i>BCR-ABL</i> $\leq 0.001\%$ IS or undetectable with <i>ABL</i> copy number $\geq 100,000$

PCR, polymerase chain reaction.

Figure 1. Levels of molecular response in CML. MCyR, major cytogenetic response; MR, molecular response.



Response Milestones				
<i>BCR-ABL1</i> (IS)	3 Months	6 Months	12 Months	> 12 Months
> 10% ^b	YELLOW	RED		
> 1%–10%	GREEN		YELLOW	RED
> 0.1%–1%	GREEN			YELLOW
≤ 0.1%	GREEN			

	Clinical considerations	Second-line and subsequent treatment options
RED	• Evaluate patient compliance and drug interactions • Mutational analysis	• Switch to alternate TKI and evaluate for HCT
YELLOW	• Evaluate patient compliance and drug interactions • Mutational analysis	• Switch to alternate TKI or continue same TKI^c or dose escalation of imatinib (to a maximum of 800 mg) and evaluate for HCT
GREEN	• Monitor response and side effects	• Continue same TKI^d

Approved Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) for Chronic-Phase CML

- Imatinib
- Dasatinib
- Nilotinib
- Bosutinib
- Ponatinib



Source: American Cancer Society, 2019.

TKI Adherence



Between 1/3 and 1/2 of CML patients are nonadherent.

Source: Alrabiah Z, Alhossan A, Yun S, et al. Adherence to tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic myeloid leukemia: meta analyses of prevalence rates by measurement method. *Blood*. 2016;128:3610.

Commonly Reported Grade 1 & 2 Adverse Events



- Gastrointestinal distress
- Headache
- Fatigue
- Musculoskeletal pain
- Nausea

Source: Flynn KE, Atallah A. Quality of life and long term therapy in patients with chronic myeloid leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2016;1:80-85.

TKI Discontinuation & Treatment-Free Remission



Source: Hanna BK, Flynn KE, Atallah A. Chronic myeloid leukemia the promise of tyrosine kinase inhibitor discontinuation. *Curr Hematol Malig Rep*. 2017;12:415-423.

Financial Burden: Higher Copays Tied to Nonadherence

17%

Approximately 17% of patients with higher copays and 10% with lower copays discontinued TKIs during the first 180 days.



HIGHER
COPAYS

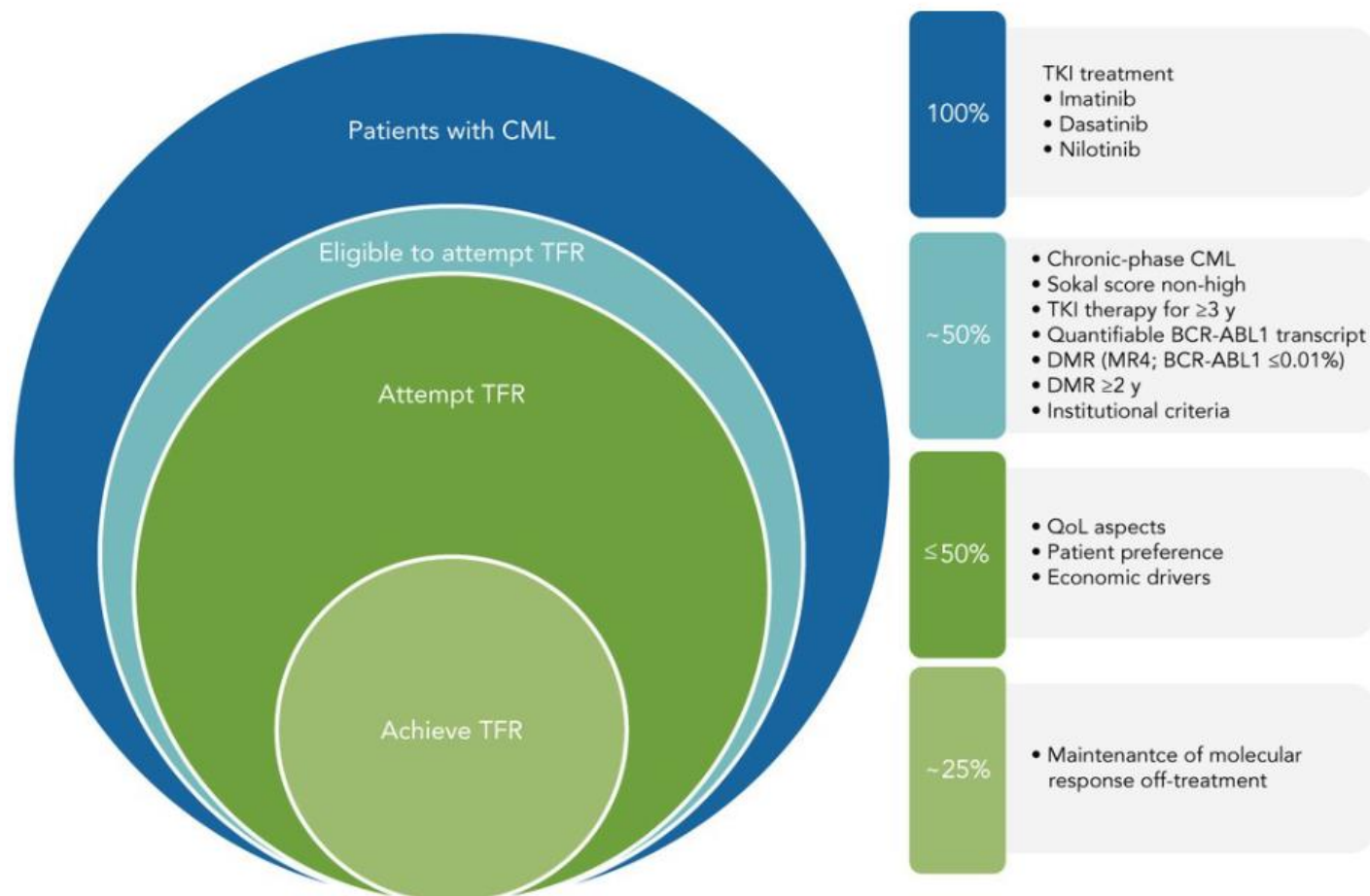


Patients with higher copays were 42% more likely to be nonadherent.

Source: Duseznina SB, et al. Cost sharing and adherence to tyrosine kinase inhibitors for patients with chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2014;32:306-311.



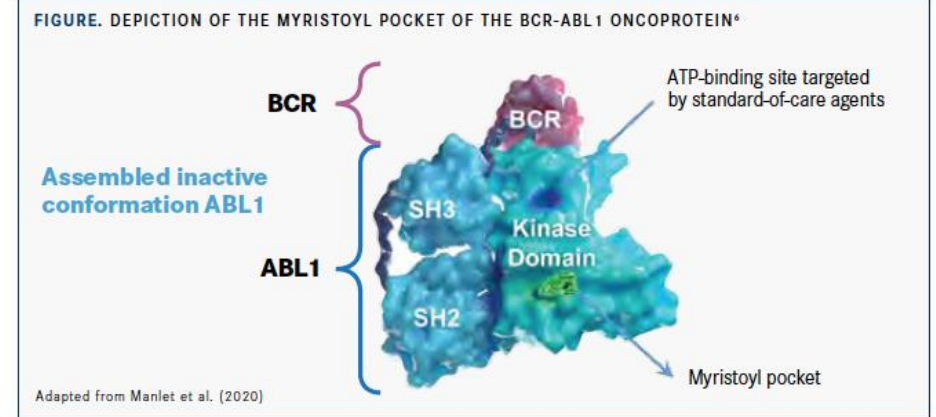
Treatment-Free Remission: the New Goal in CML Therapy



#TFR4CML

Αν αποτύχουν οι TKI τι γίνεται;

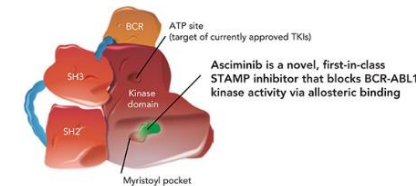
- **Asciminib** πρώτος αναστολέας της Bcr-abl που δεν προσδένεται στο ενεργό κέντρο αλλά αναστέλλει το ένζυμο συνδεόμενος αλλοστερικά
- Δοκιμάστηκε σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονταν σε τουλάχιστον 2 αναστολείς και είχε καλή αποτελεσματικότητα και καλό προφίλ ασφάλειας



A Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Asciminib, a STAMP Inhibitor, vs Bosutinib in CML After ≥ 2 Prior TKIs (ASCEMBL)

- Resistant/intolerant patients with CML-CP often experience poor outcomes and inadequate efficacy and/or safety with approved therapies
- Asciminib demonstrated superior efficacy vs bosutinib and favorable safety and tolerability in patients with resistance/intolerance to ≥ 2 prior TKIs and has potential to transform the CML treatment landscape via STAMP inhibition

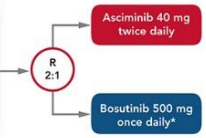
Asciminib MOA



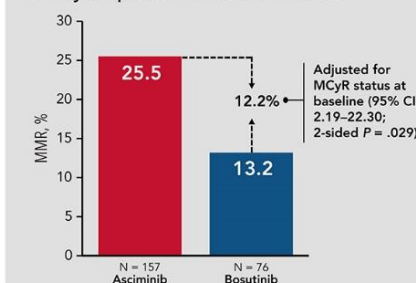
Study design

Key study criteria

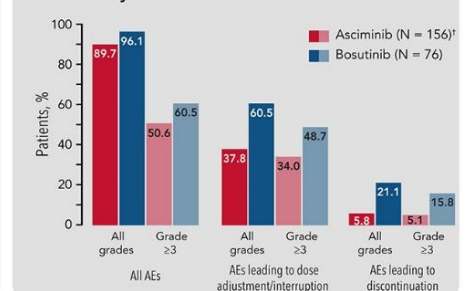
- Adults with CML-CP, previously treated with ≥ 2 TKIs
- Failure (lack of efficacy) or intolerance of the most recent TKI
- Patients with intolerance of the most recent TKI must have BCR-ABL1^{IS} $>0.1\%$ at screening
- No T315I or V299L mutations



Primary endpoint: MMR rate at week 24



AE summary



2L, second line; ABL1, Abelson tyrosine kinase 1; AE, adverse event; ATP, adenosine triphosphate; BCR, breakpoint cluster region; CML, chronic myeloid leukemia; CP, chronic phase; ELN, European LeukemiaNet; IS, International Scale; MCyR, major cytogenetic response; MMR, major molecular response; MOA, mechanism of action; R, randomization; SH, Src homology; STAMP, Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket; TKI, tyrosine kinase inhibitor.
¹In ASCEMBL, all patients meeting lack of efficacy criteria based on 2013 ELN recommendations for 2L therapy, regardless of treatment arm, must discontinue study treatment. Patients on bosutinib meeting lack of efficacy criteria were allowed to switch to asciminib. Data collected after the switch from bosutinib to asciminib will be analyzed separately. ¹1 of 157 patients developed cytopenia after randomization and was not treated per investigator's decision.

CML clinical case 1

Διάγνωση 10/12/2014

Άνδρας ηλικίας 49 ετών λόγω αισθήματος κόπωσης υποβλήθηκε σε εργαστηριακό έλεγχο και διαπιστώθηκε λευκοκυττάρωση, αναιμία και σπληνομεγαλία παραπέμφθηκε από το Νοσοκομείο Αιγίου

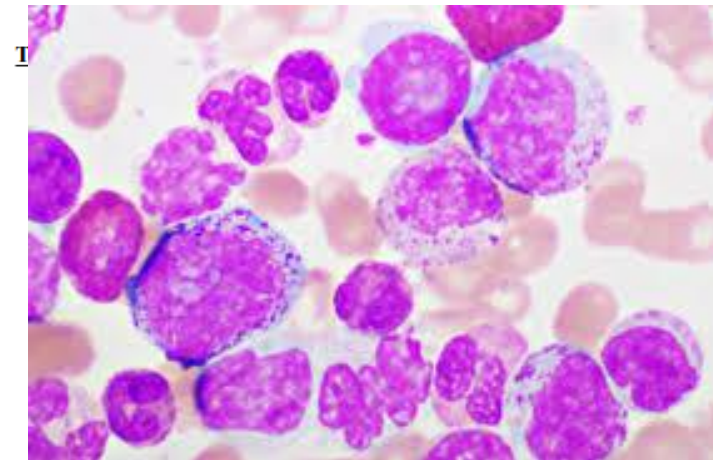
Κλινική: ΤΕΠ ΕΠΕΙΓΟΝΤΑ
Α/Α: 2134

Πατρώνυμο: ΜΙΛΤΙΑΔΗΣ
Φύλο: Άνδρας

Ηλικία: 49 χρονών

Ημ. Εγκρισης: 10/12/2014 14:33

Α Ι Μ Ο Δ Ι Α Γ Ρ Α Μ Μ Α						
ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ		ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ	ΦΤ	ΑΠΟΛΥΤΩΣ		
WBC	<u>Λευκά αιμοσφαίρια</u>	539,55	K/μl	4,0 - 11		
NEUT	Ουδετερόφιλα	72,80	%	50 - 70	392,91	*1000
LYMPH	Λεμφοκύτταρα	5,20	%	20 - 40	27,79	*1000
MONO	Μονοκύτταρα	4,20	%	0 - 8	22,44	*1000
EOS	Ηωσινόφιλα	3,30	%	0 - 6	18,06	*1000
BASO	Βασεόφιλα	14,50	%	0 - 1	78,35	*1000
MXD	Μικτά		%			*1000
RBC	<u>Ερυθρά Αιμοσφαίρια</u>	2,39	M/μl	4,2 - 6,2		
HGB	<u>Αιμοσφαιρίνη</u>	7,30	g/dL	11,8 - 17,0		
HCT	<u>Αιματοκρίτης</u>	20,80	%	36,0 - 52,0		
MCV	Μέσος όγκος RBC	87,00	fL	79,0 - 98,0		
MCH	Μέση περιεκτικ. Hb	30,50	pg	26,0 - 32,0		
MCHC	Μέση πυκνότητα Hb	35,10	g/dl	31,4-38,5		
RDW-CV	Εύρος καταν. RBC	22,70	%			
RDW-SD	Ογκος κατανομής RBC	64	fL	9,0 - 17,0		
PLT	<u>Αιμοπετάλια</u>	329,00	K/μl	150 - 400		
PDW	Ογκος κατανομής PLT		fL			
MPV	Μέσος όγκος PLT	10,7	fL	9,0 - 13,0		
PCT	Αιμοπεταλιοκρίτης	0				
ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΕΣ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΕΚΤΙΜΗΣΕΙΣ						
<u>ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ ΕΡΥΘΡΩΝ</u>		<u>ΛΕΥΚΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ</u>				
Υποχρωμία		Βλαστοκύτταρα				
Μικροκυττάρωση		Προμυελοκύτταρα				
Ανισοκυττάρωση		Μεταμυελοκύτταρα				
Μακροκυττάρωση		Μυελοκύτταρα				
Ποικιλοκυττάρωση		Ραβδοπύρρηνα				
Στοχοκυττάρωση		Διευ. Λεμφοκύτταρα				
Βασεόφιλη στίξη		Εμπύρρηνα Ερυθρά				
Πολυχρωματοφιλία		Ατυπα				
Σφαιροκυττάρωση						



CML clinical case 1

- Ελεύθερο ατομικό ιστορικό
- Αλκοόλ: περιστασιακή κατανάλωση
- Κάπνισμα: (-)
- Λεμφαδένες αψηλάφητοι
- Ήπαρ: ψηλαφητό 4 εκ κάτω από το πλευρικό τόξο
- Σπλήνας: ψηλαφητός 10 εκ κάτω από το πλευρικό τόξο

ΑΠΑΝΤΗΣΗ

Μικρή ηπατομεγέλη ≈ 16 εκ. Η ήπια ανοσοσφένδα τα ηπατικά παρεγχύματα χωρίς εμφανή βεβαιωμένη αλλοίωση και χωρίς διάτλη των ενδο ή των εξηπατικών χορδών. Χολ. κύστη χωρίς πάχυνση τοίχου. Ατραυαίωση - χωρίς να αναγνωρίζεται.

Αδύνατη ή απουσία του παρυρέατος. Μεγέλη βηλνομεγέλη $\approx 20 \times 10$ εκ. Αποπροβλεπτική των πόλων του. - Επόμενη β. κάτω πόλο αναγνωρίζουμε λεπτοτοίχιατο κυβωική ύψη αλλοίωση με βωημικό διαφραγτικό ή ηπαίμα εντόπιση.

6η ΥΠΕ
ΠΟΤΟΚΟ
ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ

CML clinical case 1

ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΕΠΙΚΤΗΤΩΝ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΙΚΩΝ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ (ΚΑΡΥΟΤΥΠΟΣ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ) ΜΑ-02

ΟΝΟΜ/ΜΟ ΑΣΘΕΝΟΥΣ:

ΧΡ/ΓΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ: 1968

Κ.Α.:

1968/14

ΕΙΔΟΣ ΒΙΟΛ. ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ:

ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟ ΑΙΜΑ

ΑΙΤΙΑ ΠΑΡΑΠΟΜΠΗΣ:

ΧΜΛ

ΗΜ/ΝΙΑ ΛΗΨΗΣ: 11/12/2014

ΗΜ/ΝΙΑ ΠΑΡΑΛΑΒΗΣ: 12/12/2014

ΗΜ. ΟΑΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ:

29/12/2014

ΜΕΘΟΔΟΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ:

Ζωνοποίηση χρωμοσωμάτων GTG

ΜΕΘΟΔΟΣ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Από το δείγμα περιφερικού αίματος που παρελήφθη πραγματοποιήθηκαν κυταροκαλλέργειες 24, 48 και 72 ωρών. Μετά τη μονιμοποίηση των κυτάρων και ποιοτική χρωμοσωματικών παρασκευασμάτων βρέθηκαν αρκετές μεταφάσεις. Αναλύθηκαν 25 μεταφάσεις που παρουσίασαν καρυότυπο 46,XY,der(9)inv(9)t(9;22)(q34;q11.2),der(22)t(9;22)(q34;q11.2).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Από την κυταρογενετική μελέτη των κυτάρων του περιφερικού αίματος προέκυψε καρυότυπος που χαρακτηρίζεται από την αμοιβαία μετάθεση t(9;22)(q34;q11.2), προϊόν της οποίας αποτελεί το χρωμόσωμα Ph. Το χρωμόσωμα 9 το οποίο μετέχει στη μετάθεση t(9;22) έχει υποστεί περικεντρική αναστροφή. Η περικεντρική αναστροφή του χρωμοσώματος 9 αποτελεί φυσιολογικό γνώρισμα πολυμορφισμού του συστατικού καρυοτύπου.

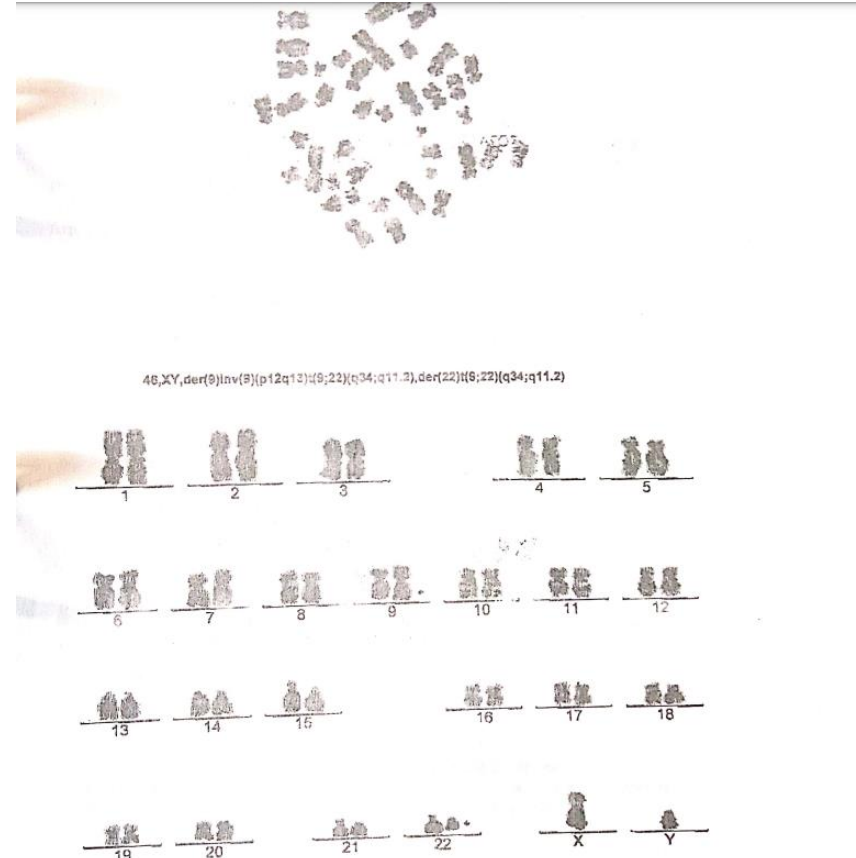
Ο Υπεύθυνος Αξιολόγησης

Κ. Μανωλά, Γ.Π.Π.

Βιολόγος Κυταρογενετικής

Ο Διευθυντής του Εργαστηρίου

Δρ. Γ. Μαντελιάς



CML clinical case 1

Όνομα Ασθενούς: [REDACTED]

Αθήνα 15/12/2014

Διάγνωση: ΧΜΛ πρωτοδιάγνωση

Είδος δείγματος: Αίμα

Ημερομηνία λήψεως: 12/12/2014

Παραπέμπων Ιατρός / Νοσοκομείο: Β.Λαμπροπούλου / ΠΓΝ Πατρών

Λιτούμενη εξέταση: **Ποιοτική PCR** για την ανίχνευση του μεταγράφου BCR/ABL (P210, P190 και P230)

Μεθοδολογία ανίχνευσης του μεταγράφου BCR/ABL

- Απομόνωση RNA από 10cc περιφερικού αίματος σε EDTA (Total RNA Blood Purification kit, INVITROGEN)
- Εκτίμηση ποιότητας/ποσότητας RNA (Agilent 2100 Bioanalyzer)
- Ανάστροφη μεταγραφή 1 µg RNA προς cDNA
- Εκτέλεση PCR αντίδρασης, με κατάλληλους εκκινητές, για τον πολλαπλασιασμό του υβριδικού γονιδίου BCR/ABL (P210, P190, P230)
- Ο συνδυασμός των εκκινητών είναι ο προτεινόμενος από την ευρωπαϊκή μελέτη BIOMED-1 (JJM van Dongen et al Leukemia 2003; 17: 2318–2357)
- Ηλεκτροφόρηση PCR προϊόντων σε γέλη αгарόζης 2 %

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ

Στο δείγμα προς ανάλυση ανευρέθηκε BCR/ABL μετάγραφο.
Δείγμα **ΘΕΤΙΚΟ** για BCR/ABL (P210, μετάγραφο b2a2).

ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΠΑΝΑΓΩΤΙΔΗΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ
ΠΡΟΠΕΔΩΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ
ΙΔΡΥΜΑΤΟΣ ΕΚΔΟΣΗΣ ΠΑΡΕΧΟΜΕΝΩΝ
ΕΛΛ. Δ. ΔΑΪΚΟΤΑ 115 27

Παναγιώτης Παναγωτίδης
Καθηγητής Αιματολογίας
Πανεπιστημίου Αθηνών



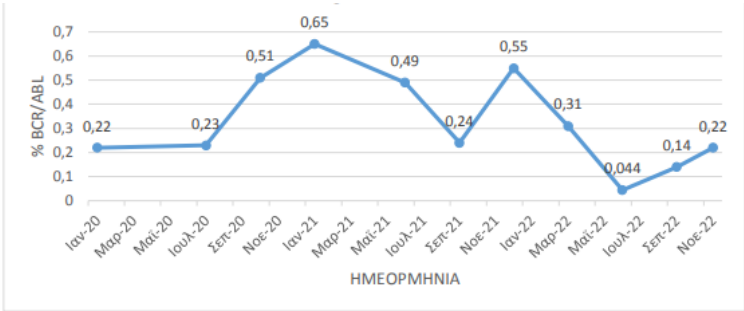
Αγγελική Στεφάνου
Βιολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης
Πανεπιστημίου Αθηνών

CML clinical case 1

Όνομα: [redacted] Α/Μ 22847150 Ημερομηνία: 29/11/2022 12:13
Κλινική: ΑΙΜΑΤ. ΑΝΟΣΟΚΑΤΕΣΤΑΛΜΕΝΩΝ Πατρώνυμο: ΜΙΛΤΙΑΔΗΣ Ηλικία: 57 χρονών
Α/Α: 2130 Φύλο: Άνδρας

Ημ. Εγκρισης: 29/11/2022 12:22

Α Ι Μ Ο Δ Ι Α Γ Ρ Α Μ Μ Α					
ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ		ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ	ΦΤ	ΑΠΟΛΥΤΩΣ	
WBC	Λευκά αιμοσφαίρια	7,04	K/μl	4,0 - 11	
NEUT	Ουδετερόφιλα	81,70	%	50 - 70	5,760 *1000
LYMPH	Λεμφοκύτταρα	9,63	%	20 - 40	0,678 *1000
MONO	Μονοκύτταρα	6,18	%	0 - 8	0,435 *1000
EOS	Ηωσινόφιλα	1,65	%	0 - 6	0,12 *1000
BASO	Βασεόφιλα	0,80	%	0 - 1	0,056 *1000
RBC	Ερυθρά Αιμοσφαίρια	4,63	M/μl	4,2 - 6,2	
HGB	Αιμοσφαιρίνη	13,60	g/dL	11,8 - 17,0	
HCT	Αιματοκρίτης	41,80	%	36,0 - 52,0	
MCV	Μέσος όγκος RBC	90,30	fL	79,0 - 98,0	
MCH	Μέση περιεκτικ. Hb	29,30	pg	26,0 - 32,0	
MCHC	Μέση πυκνότητα Hb	32,50	g/dl	31,4-38,5	
RDW	Εύρος καταν. RBC	17,70	%		
PLT	Αιμοπετάλια	143,00	K/μl	150 - 400	
PDW	Όγκος κατανομής PLT		fL		
MPV	Μέσος όγκος PLT	7,18	fL	9,0 - 13,0	
RET#	Δικτυοερυθροκύτταρα απο.		%		
RET%	Δικτυοερυθροκύτταρα		K/uL		
PCT	Αιμοπεταλιοκρίτης	0,103			
ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΕΣ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΕΚΤΙΜΗΣΕΙΣ					
ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ ΕΡΥΘΡΩΝ		ΛΕΥΚΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ		T.K.E. Φ.Τ. :	
Υποχρωμία	Ουδετερόφιλα man.	Βλαστοκύτταρα			
Μικροκυττάρωση	Λεμφοκύτταρα man.	Προμυελοκύτταρα			
Ανισοκυττάρωση	Μονοκύτταρα man.	Μεταμυελοκύτταρα			
Μακροκυττάρωση	Ηωσινόφιλα man.	Μυελοκύτταρα			
Ποικιλοκυττάρωση	Βασεόφιλα man.	Ραβδοκύτταρα			
Στοχαστική		Διγλ.Λεμφοκύτταρα			
Βασεόφιλη στίξη		Εμπ.Ερυθρ.			
Πολυχρωμασοφιλία		Ατυπα			
Σφαιροκυττάρωση					



ΜΟΡΙΑΚΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ	
OXI MMR	X
MMR	
MR ⁴	
MR ^{4.5}	

Διάγνωση: ΧΜΛ
Είδος δείγματος: Αίμα
Ημερομηνία εξέτασης: 1/9/2022
Παραπέμπων Ιατρός / Νοσοκομείο: Θ. Χατζηλυγερούδη / ΠΓΝ Πατρών
Αιτούμενη εξέταση: Έλεγχος μεταλλάξεων της περιοχής TK του υβριδικού γονιδίου BCR/ABL

Μεθοδολογία έλεγχου ύπαρξης μεταλλάξεων στην κινάση Abl

- Απομόνωση RNA (Invitrogen RNA blood) και εκτίμηση ποιότητας/ποσότητας RNA (Agilent 2100 Bioanalyzer)
- Ανάστροφη μεταγραφή 1 μg RNA προς cDNA
- Εκτέλεση PCR αντίδρασης, με κατάλληλους εκκινητές, για τον πολλαπλασιασμό του υβριδικού γονιδίου BCR/ABL.
- 2μl από την πρώτη PCR χρησιμοποιούνται για την εκτέλεση 2^ο PCR για τον πολλαπλασιασμό του ABL του υβριδικού γονιδίου BCR/ABL, με κατάλληλους εκκινητές. (Thomas Ernst et al, Haematologica February 2008 93: 186-192)
- Ηλεκτροφόρηση PCR προϊόντος σε γέλη αгарόζης 2%
- Ανάγνωση αλληλουχίας βάσεων του PCR προϊόντος με direct sequencing και από τις δύο κατευθύνσεις και όπου είναι απαραίτητο κλωνοποίηση σε TA πλασμιδιακό φορέα και ανάγνωση πλασμιδίων από τουλάχιστον 8 αποικίες
- Σύγκριση των αλληλουχιών βάσεων με τη γενωμική αλληλουχία του γονιδίου ABL
- Με την τεχνική αυτή έχουμε ανίχνευση μεταλλάξεων στο γονίδιο ABL που εμπεριέχεται στο παθολογικό υβριδικό γονίδιο BCR/ABL με ευαισθησία 15-20%
- Τα αποτελέσματα εξετάσεων που πραγματοποιούνται με μοριακές τεχνικές εμπεριέχουν πιθανότητα σφάλματος <1%

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ

Λεν ανιχνεύθηκαν παθολογικές μεταλλάξεις στην περιοχή abl του υβριδικού γονιδίου BCR-ABL.



.....σαςευχαριστώ πολύ!